



AU9721493

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 493/04, C07C 47/21, C07D 319/06,  
 277/24, C07C 59/01

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08849

(43) Internationales  
 Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00111

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Januar 1997 (15.01.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 36 343.8	30. August 1996 (30.08.96)	DE
196 45 361.5	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE
196 45 362.3	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NOVAR-TIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH/CH); Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHINZER, Dieter (DE/DE); Neukollnstrasse 33, D-38108 Braunschweig (DE); LIMBERG, Anja (DE/DE); Autorstrasse 1a, D-38102 Braunschweig (DE); BÖHM, Oliver, M. (DE/DE); Kreuzstrasse 109, D-38118 Braunschweig (DE); BAUER, Armin (DE/DE); Spielmannstrasse 16, D-38106 Braunschweig (DE); CORDES, Martin (DE/DE); Alte-Wiegk-Ring 12, D-38106 Braunschweig (DE).

(31) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäischen Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Titel: METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS

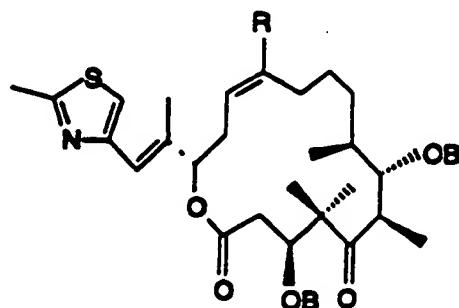
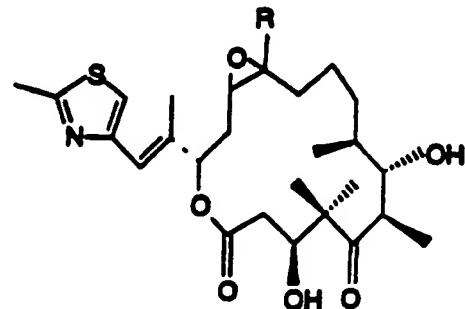
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPOTHILONEN UND ZWISCHENPRODUKTE INNERHALB DES VERFAHRENS

(57) Abstract

The invention pertains to a method for producing epothilones and also relates to intermediate products obtained during the production process. Epothilones A and B are natural substances which can be produced by microorganisms and have similar properties to those of taxol and, therefore, are of interest to the pharmaceutical chemistry.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukten innerhalb des Verfahrens. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol-ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.

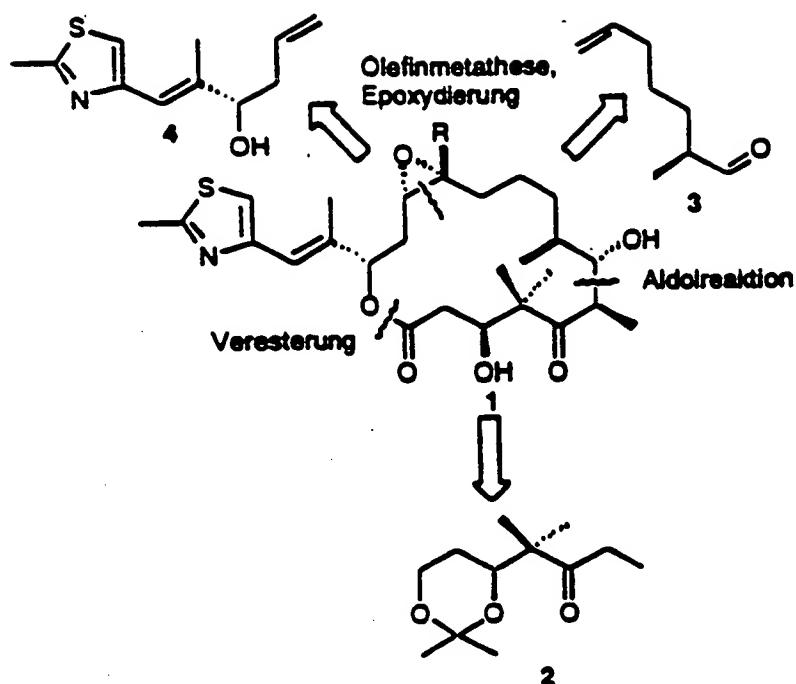


**Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukten innerhalb des Verfahrens**

**Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukten innerhalb des Verfahrens.**

Epothilone 1 (DE 41 38 042 C2) stellen eine neue Klasse Tubulin-stabilisierender Naturstoffe mit Taxol-ähnlicher Wirkung dar. Besonders ihre cytotoxische Wirkung gegenüber Arzneimittel-resistenten Tumorzelllinien ist von enormer Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie [ G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem. 1996, 108, 1671; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1567*; D. Schinzer "Epothilones - New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity", *Eur. Chem. Chron. 1996, 1, 7*; D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res. 1995, 55, 2325*].

Epothilone 1 (A: R = H, B: R = Me) wurden kürzlich aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich. Bedingt durch die sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Gegenstand der Erfindung ist die Totalsynthese von Epothilon A und B 1.

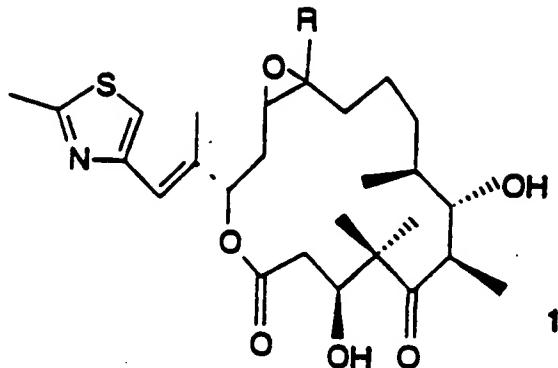


Schema 1. Retrosynthetische Analyse.

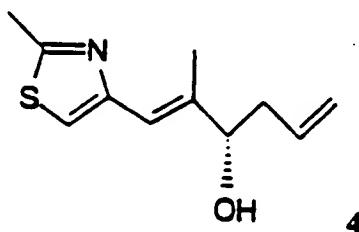
[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

Epothilone 1 sind in konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich. Wie die Retrosynthese in Schema 1 zeigt, werden die Bausteine 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit Fragment 4 liefert das fast vollständig funktionalisierte Fragment 17, welches in einer Ringschlußmetathese zu Deoxy-epothilon A 19 cyclisiert wird. Eine abschließende Epoxydierung liefert schließlich 1. Der Schlüsselschritt in der Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion der Fragmente 2 und 3 (zugänglich aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure). Unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen in Gegenwart von LDA erhält man in 70% Ausbeute ausschließlich die gewünschte Verbindung 5 mit den vier korrekt platzierten Asymmetriezentren. Es kommt hier offensichtlich durch eine doppelte Stereodifferenzierung zu einer chiralen Übersteuerung der bevorzugten Cram-Selektivität des Aldehyds 3, da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden.

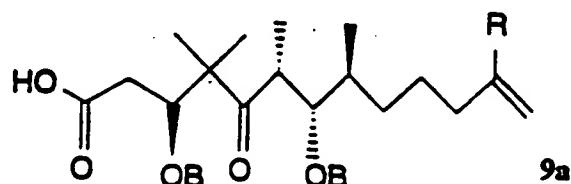
Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,  
wobei ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
R=Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines  
Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen

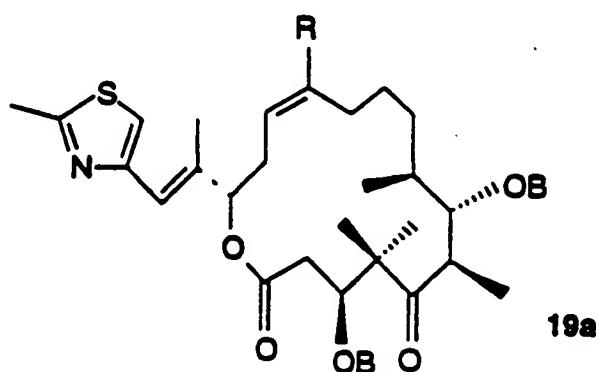
gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

Als Silylschutzgruppen B eignen sich in der Regel alle unterschiedlichen Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere die tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen.

Die Dervate 4a und 9a werden verestert, vorzugsweise durch Anwendung von DCCl/DMAP und der so erhaltene Ester mit den zwei endständigen Alkengruppen wird durch Olefinmetathese, vorzugsweise durch Anwendung von  $\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2$  (Grubbs-Katalysator) ringgeschlossen (J. Org. Chem. 1996, 61, 3942 - 3943; Tetrahedron 1996, 52, 7251 - 7264; J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 12364 - 12365; J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2943 - 2944 und Tetrahedron Lett.; 1994, 35, 3191 - 3194, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 6634 - 6640 und J. Am. Chem. Soc., 1995, 118, 100 - 110.

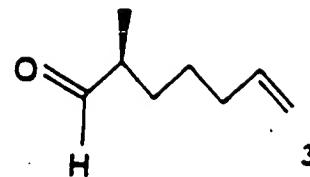
Die Epoxidierung der neu entstandenen Doppelbindung erfolgt vorzugsweise mittels Persäure, z. B. Perchlorsäuresäure, oder Peroxid, z. B. Cumolhydroperoxid oder Dimethyldioxiran.

Weiter beinhaltet die Erfindung Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a

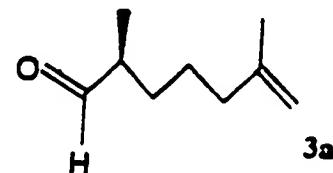


worin B= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und R= Wasserstoff oder Methyl bedeuten,  
 $(2\text{-}(2,2\text{-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)\text{-}2\text{-methyl-pentan-3-on}})$  2,  
 2-Methyl-6-heptenal 3

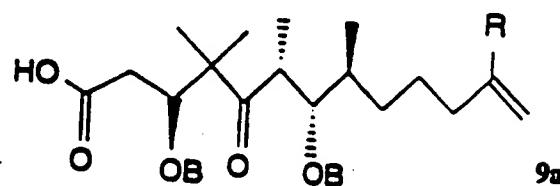
5



und 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a,

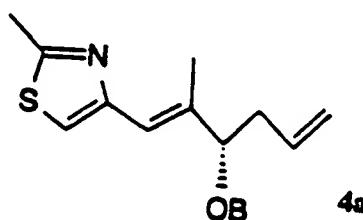


und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und R=Wasserstoff oder Methyl, bedeuten,

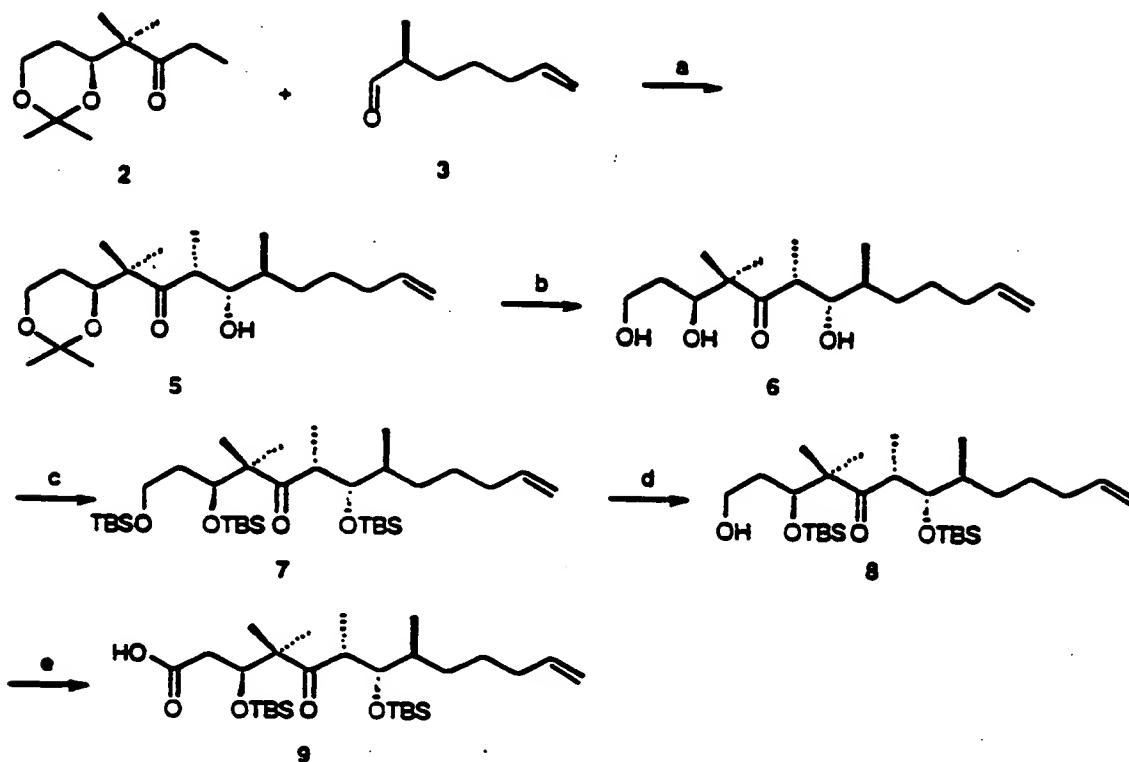
und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann, und Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin

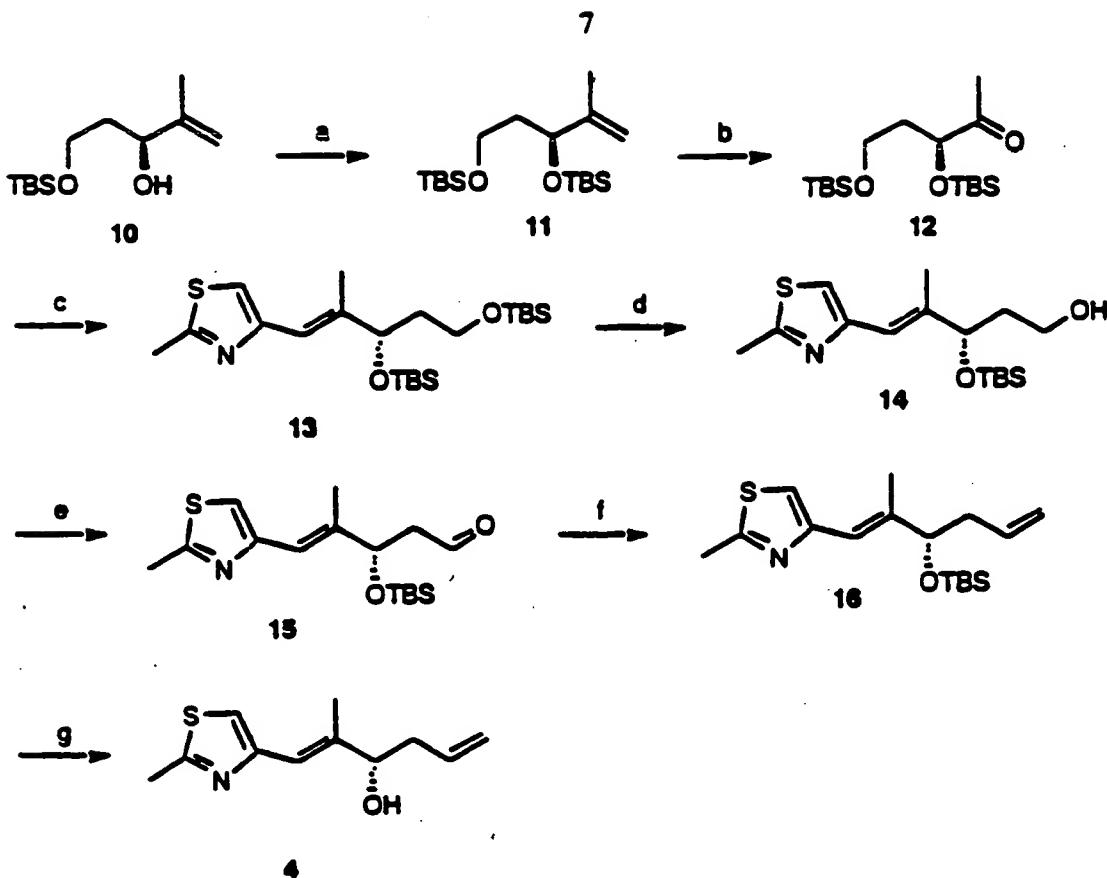
B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-

sowie Stereoisomere der beanspruchten Verbindungen.



**Schema 2.** a) LDA, THF, - 78 °C, 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äq.  $\text{tBuMe}_2\text{SiOTf}$  ( $\text{Tf}$  = Trifluormethansulfonat), 6 Äq. 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , - 78 °C, 96%; d) 0.2 Äq. CSA (Camphersulfonsäure), MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äq. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

Die Spaltung des Acetonids 5 zum Triol 6 gelingt glatt in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS). Eine sich anschließende Trisilylierung mit  $\text{TBSOTf}$  und Lutidin als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 zu ermöglichen, muß selektiv die primäre Silylgruppe abgespalten werden. Dies gelingt glatt in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) und generiert Verbindung 8. Eine abschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) produziert Fragment 9, welches die C1-C12-Untereinheit von 1 darstellt.

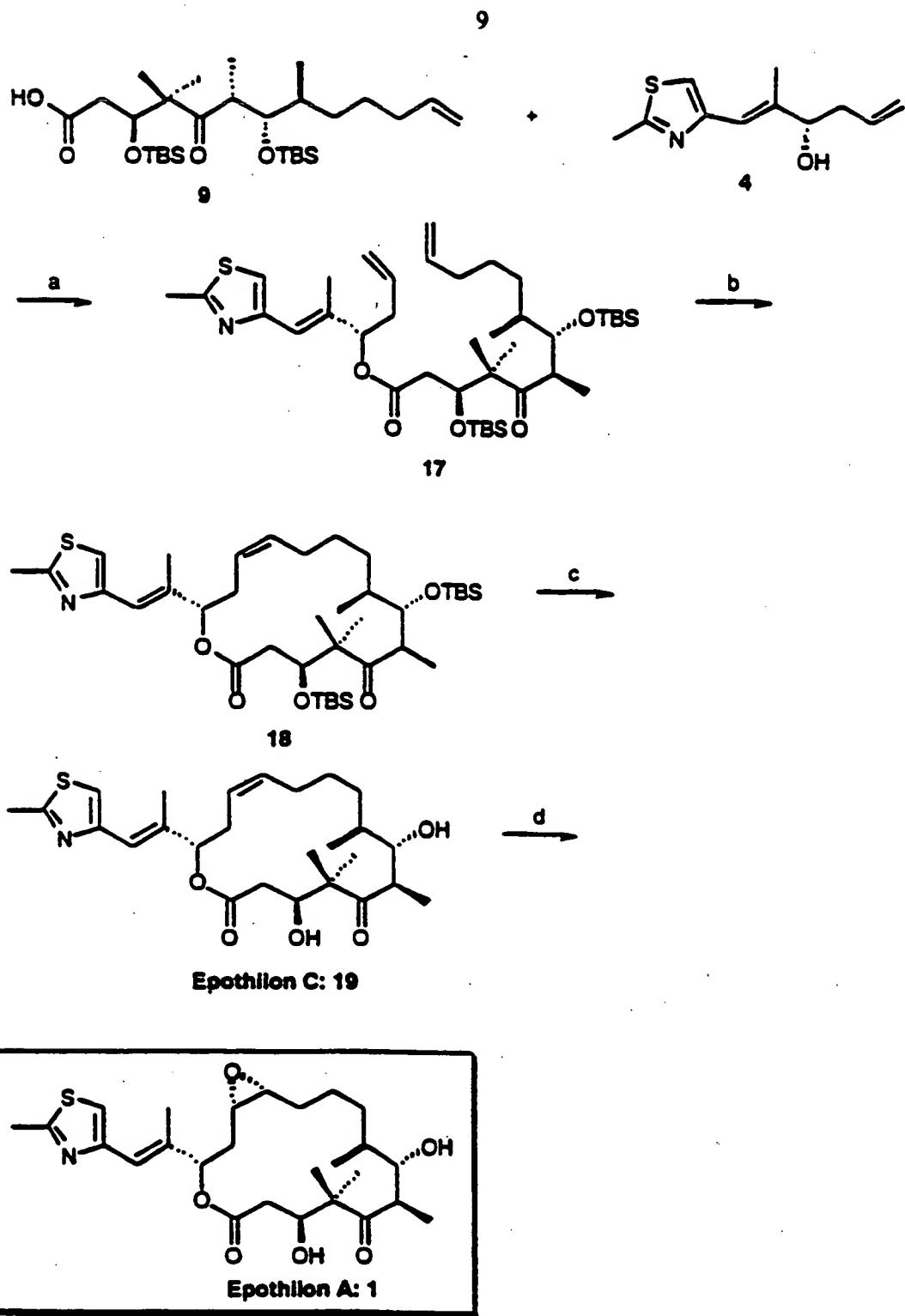


Schema 3. a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, - 78 °C, 70%; c) 1.5 Äq. Diethyl (2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, *n*BuLi, THF, - 78 °C -> RT, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitter, 0 °C, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Äq. PPh<sub>3</sub>MeBr/NaNH<sub>2</sub>, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Äq. Tetrabutylammoniumfluord (TBAF), Molsieb 4 A, THF, - 78 °C -> RT, 99%.

Der über eine Sharpless Resolution zugängliche (S)-Alkohol 10 [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477] wurde zunächst mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon 12 ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zum tricyclischen Olefin 13 umgesetzt. Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert Verbindung 14. Die Desilylierung zu 14 funktioniert nur in Gegenwart einiger Glassplitter; offensichtlich wird die Reaktion durch H<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> katalysiert. Dess-Martin Oxidation, gefolgt von einer Wittig-

Olefinierung generiert Verbindung 16, die in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF Segment 4 liefert.

Die Veresterung der Bausteine 9 und 4 in Gegenwart von DCC und 4-DMAP erzeugt Verbindung 17, welche in stereochemisch homogener Form isoliert wird.

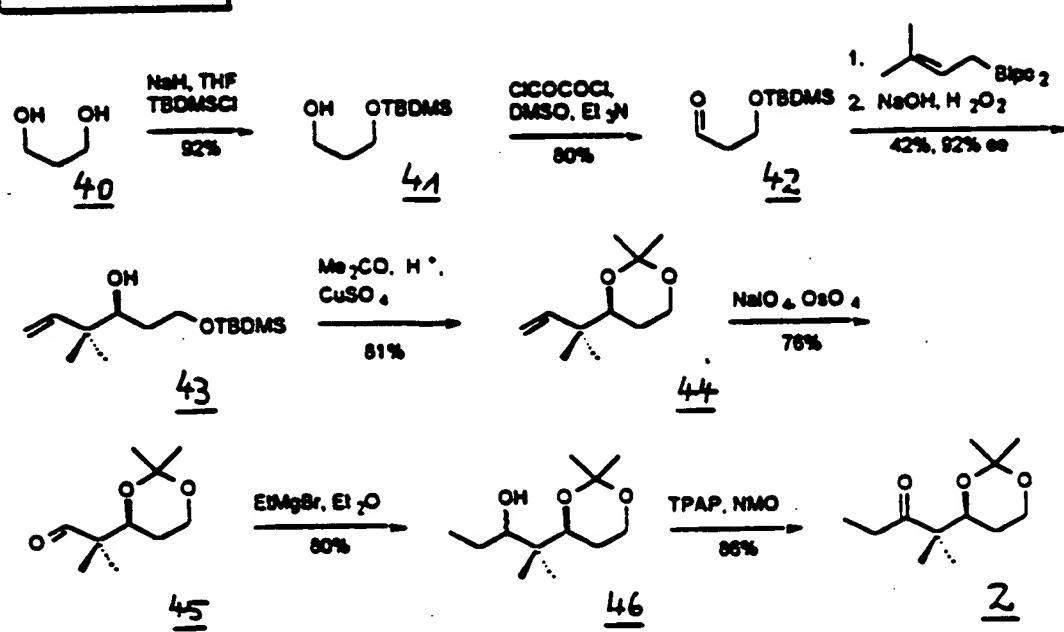
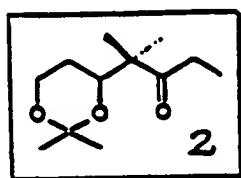


Schema 4. a) 1.3 eq. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.2 eq. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h, 80%; b)  $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h, 94% ( $Z:E=1:1$ ); c) HF,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT, 12 h, 65%; d) Dimethylidioxiran,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 2 h, 48%.

Ringschlußmetathese mit  $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  liefert 18 als Diastereomerengemisch ( $Z : E = 1 : 1$ ) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu 19 und eine regio- und stereoselektive Epoxidierung mit Dimethyldioxiran zu 1. Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (-)-Epothilon A, das chromatographisch und spektroskopisch mit einer authentischen Probe identisch ist.

Insgesamt wurde eine streng konvergente Synthese beschrieben, welche viele Optionen zu Analoga offenhält, was im Hinblick auf die biologische Aktivität bedeutsam ist. Die gesamte Synthese kommt mit einem Schutzgruppentyp aus (TBS), welche in selektiven Reaktionen geknüpft oder abgespalten werden. Die stereoselektive Aldoreaktion ist hoch und stellt ein weiteres beeindruckendes Beispiel der chiralen Übersteuerung der Aldehydselektivität mit einem chiralen Enolat dar. Die Ringschlußmetathese zu 18 gelingt in 94% isolierter Ausbeute, liefert jedoch ein 1 : 1 Gemisch der *Z*- und *E*-Isomere. Das biologisch deutlich wirksamere Epothilon B 1 ( $\text{R} = \text{Me}$ ) ist über den gleichen Herstellungsweg zugänglich.

## Herstellung von 2



### Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 2

( 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pantan-3-on)

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

Das 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal 42 wird ausgehend von Propan-1,3-diol 40 hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* 1988, 51, 3388-3390, zum 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol 41 monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/ Oxalylchlorid zum Aldehyd 42 oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Lüthmann, I. Csöregi, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1139-1148).

**Darstellung von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 43**  
(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1988, 51, 432-439)

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von  $\text{Ipc}_2\text{BH}$  (7.34 mmol, hergestellt aus (-)-Pinen [99 %, 97 % ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 mm Hg/1 h), (0.5 mm/2h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd 42 zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C röhren und lässt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098 mmol) des Alkohol 43, entsprechend einer Ausbeute von 42 %. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphansäurechlorid erhalten werden und ergab einen ee-Wert von 92 %.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ , FG = 258.47 g/mol

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

**Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 44**

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols 43 in 13 ml Aceton gelöst und 200 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies  $\text{CuSO}_4$  zugegeben. Dann werden 40 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen lässt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen und die wässrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids 44 entsprechend einer Ausbeute von 81 %.

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ , FG = 184.28 g/mol

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

**Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 45**

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids 44 in 18 ml THF gelöst und 14 ml wässriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung wird 400  $\mu\text{l}$  (0.031 mmol, 0.02 equiv)  $\text{OsO}_4$ -Lösung (2.5 %ig in tert-Butanol) zugetropft. Nach 10 Minuten werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv)  $\text{NaIO}_4$  portionsweise über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2x1.0 equiv)  $\text{NaIO}_4$  addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds 45 entsprechend einer Ausbeute von 76 %.

Allgemeine Daten: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, FG = 186.25 g/mol  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s),  
29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

**Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 46**  
 Eine Lösung von 263 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 45 in 4 ml Diethylether wird bei 0 °C mit 528 µl (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von EtMgBr in Ether versetzt. Man lässt 2 h bei 0°C röhren, erwärmt auf RT und lässt eine weitere Stunde röhren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 46, entsprechend einer Ausbeute von 80 %.

**Allgemeine Daten:** C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, FG = 216.31 g/mol  
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s),  
**Diastereomer 1:** 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67  
(q)  
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s),  
**Diastereomer 2:** 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95  
(q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2:  
J. P. M. Jansen, A. D. White, *J. Chem. Soc.*

W.B. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, J. Chem. Soc.

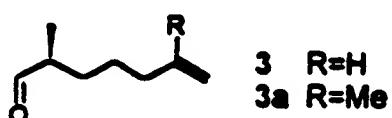
W.P. Gm. 1625-1627

Chem. Commun. 1987, 1625-1627.  
 Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 46 in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 64 A Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-oxid (NMO) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren werden 6 mg Tetrapropylammonium-perruthenocat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 equiv) addiert und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 2, entsprechend einer Ausbeute von 86 %.

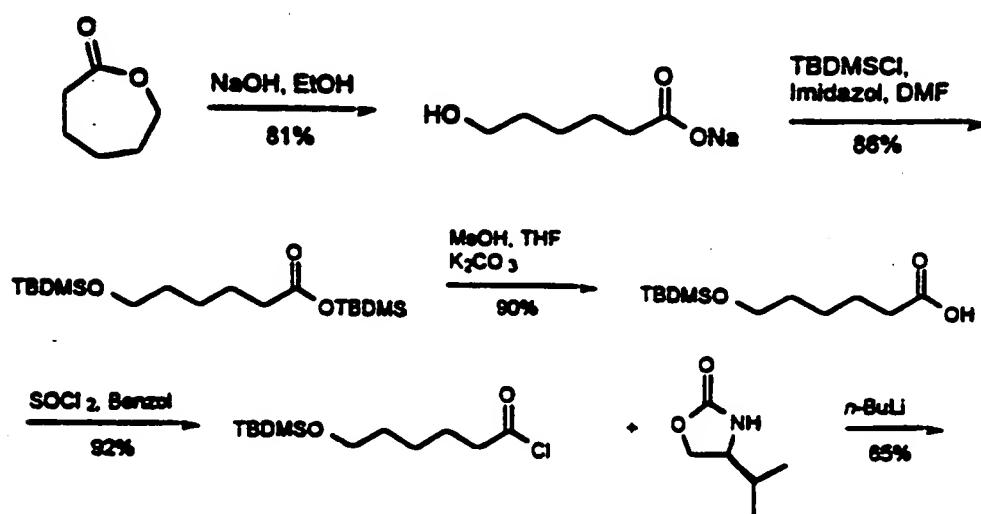
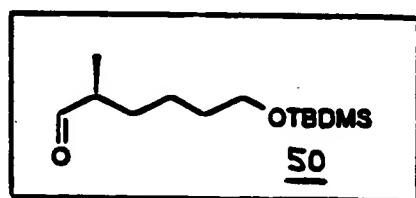
Allgemeine Daten: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, FG = 214.30 g/mol

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

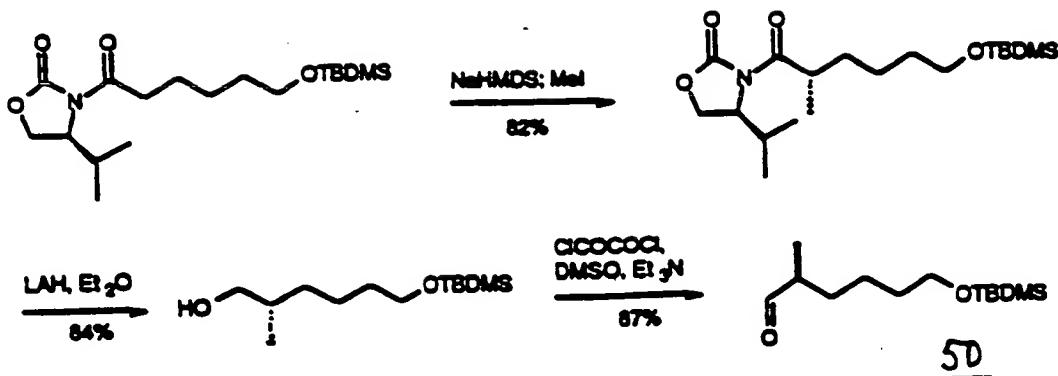
### Synthese von 2-Methyl-6-heptenal 3 und 3a



Die Herstellung erfolgt in Anlehnung zur Synthese von 6-tert.-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-hexanal 50 [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].



16



### Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 3:

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle *Chem. Ber.* 1971, 104, 1387-1399 aus  $\omega$ -Caprolacton hergestellt.

#### Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Natrium-6-hydroxyhexanoats, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4:1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester, entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

Allgemeine Daten: C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>, FG = 360.69 g/mol

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

#### Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2102-2106.

Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 44 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure, entsprechend einer Ausbeute von 90 %.

Allgemeine Daten: C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si, FG = 246.42 g/mol

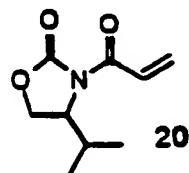
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

**Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid**

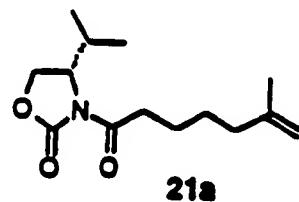
J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853.

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) SOCl<sub>2</sub> versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige SOCl<sub>2</sub> aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

**<sup>\*(S)-4-Isopropyl-3-propenoyl-oxazolidin-2-on 20</sup>**



Darstellung in Anlehnung an: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisha *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1185. Zu einer Lösung von 1,299 g (10.0 mmol) (S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C langsam 6,88 ml einer 1,6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (11.0 mmol) gegeben. Man röhrt die Lösung 30 min bei -78 °C, gibt tropfenweise 1,22 ml (15.0 mmol) Acrylsäurechlorid hinzu, läßt auf Raumtemperatur kommen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (10:1) erhält man 1,63 g (8.9 mmol, 89%) 20.

**(S)-4-Isopropyl-3-(6-methylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 21a**

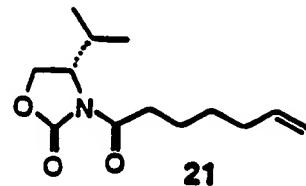
Darstellung in Anlehnung an:

A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1185  
 47 mg (1.9 mmol) Mg-Drehspäne werden bei Raumtemperatur (bzw. unter gelegentlichem Erwärmen) in 1.5 ml absolutem THF mit 283 mg (1.9 mmol) 4-Brom-2-methyl-1-butene gerührt, bis alles Mg in Lösung gegangen ist. Diese Grignard-Lösung wird bei -30 °C mit einer Suspension von 197 mg (1.00 mmol) CuBr-Me<sub>2</sub>S in 1.5 ml absolutem THF versetzt. Man führt 30 min bei dieser Temperatur, gibt 117 mg (0.64 mmol) **20** in 2 ml absolutem THF hinzu, führt 16 h bei -10 °C und hydrolysiert mit 10 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (15:1) erhält man 128 mg (0.51 mmol, 79%) **21a**.

**Hept-6-enoylchlorid**

Eine Lösung von 2.58 g (20.13 mmol) Hept-6-ensäure in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 5,11 g (40.26 mmol, 2 eq.) Oxalychlorid versetzt, dann 1 h bei RT und 1 h bei 40°C gerührt. Man lässt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel bei 5 mbar ab. Man erhält 2.95 g (20.13 mmol, 100%) des Säurechlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Allgemeine Daten: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>ClO, FG = 146.62 g/mol

**(S)-3-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 21**

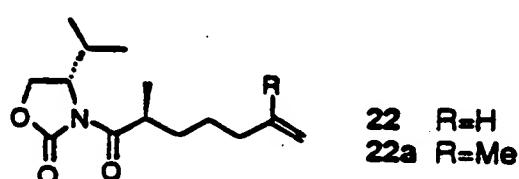
A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360

Eine Lösung von 2.08 g (16.10 mmol, 1 eq.) (4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml THF wird auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 11.6 ml (18.52 mmol, 1.15 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von 2.95 g (20.13 mmol, 1.25 eq.) Hept-6-enoylchlorid in 10 ml THF zugegeben. Man lässt auf RT erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf gesättigte NaCl-Lösung. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit PE : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 3.55 g (14.82 mmol, 92%) des Oxazolidinons **21** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, FG = 239.31 g/mol

**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22**  
analog Darst. 25 und

**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2,6-dimethylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22a**



D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

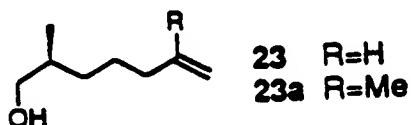
Es werden 9.02 ml (9.02 mmol, 1.15 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.88 g (7.84 mmol) Oxazolidinon **21** in 8 ml THF versetzt. Man lässt 1 h bei -78°C röhren, addiert 5.57 g (39.22 mmol, 5 equiv) Mel gelöst in 2 ml THF und lässt für 4 h bei -78°C röhren. Anschließend wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht, mit Diethylether

extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit  $PE : DE = 4 : 1$  gereinigt. Man erhält 1.51 g (5.96 mmol, 76%) der methylierten Verbindung **22**.

Allgemeine Daten:  $C_{14}H_{23}NO_3$ , FG = 253.34 g/mol

Verbindung **22a** wird analog hergestellt. Aus 2.03 g (8.0 mmol) **21a** erhält man 1.56 g (5.84 mmol, 73%) **22a**.

**(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol 23 und  
(S)-2,6-Dimethylhept-6-en-1-ol 23a**



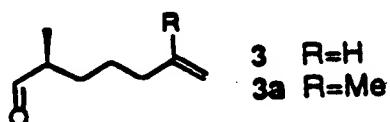
D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 738 mg (2.91 mmol) der methylierten Verbindung **22** in 10 ml Diethylether werden langsam 5.83 ml (5.83 mmol, 2 eq.) einer 1 M Suspension von  $LAH$  in Diethylether zugegeben. Es wird gequencht durch die Zugabe von 221 ml Wasser, 221 ml 15%iger wässriger  $NaOH$ -Lösung und 663 ml Wasser. Anschließend wird über Celite mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan :  $DE = 3 : 1$  gereinigt. Man erhält 299 mg (2.33 mmol, 80%) des Alkohols **23** als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten:  $C_8H_{16}O$ , FG = 128.21 g/mol

Verbindung **23a** wird analog hergestellt. Aus 748 mg (2.80 mmol) **22a** erhält man 331 mg (2.32 mmol, 83%) **23a**.

**(S)-2-Methyl-hept-6-enal 3 und (S)-2,6-Dimethylhept-6-enal 3a**



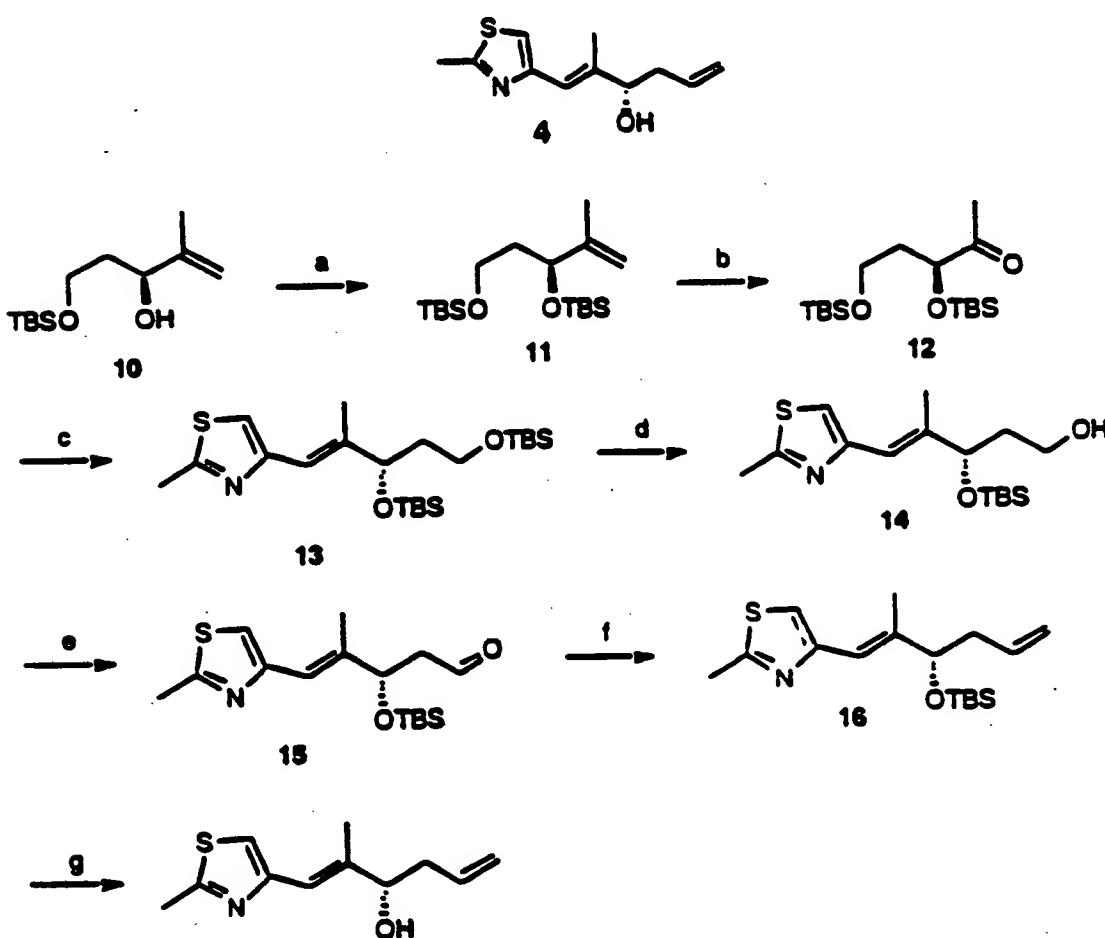
Eine Lösung von 295 mg Alkohol **23** (2.30 mmol) in 5 ml  $CH_2Cl_2$  wird mit 1.269 g (2.99 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) versetzt und 25 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ein Volumenequivalent Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$

getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : DE = 10 : 1 gereinigt. Man erhält 224 mg (1.77 mmol, 77%) des Aldehyds als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O, FG = 126.20 g/mol

Verbindung **3a** wird analog hergestellt. Aus 284 mg (2.00 mmol) **23a** erhält man 199 mg (1.42 mmol, 71%) **3a**.

Herstellung von **4**:



**Synthese von Segment 4:****3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal**

**Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols .**

**Allgemeine Daten:** C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** d=202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

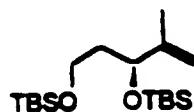
**1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 10**

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N<sub>2</sub> werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. röhren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über MgSO<sub>4</sub>, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Petan = 1:6).

Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

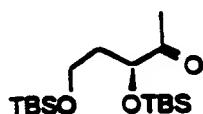
**Allgemeine Daten:** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si; FG=230.43

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** d=147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

(S)-1,3-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten 11

11

Zu einer Lösung von 1,173 g (4.83 mmol) (S)-1-{(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)}-4-methyl-4-penten-3-ol 10 und 855 mg (12.56 mmol, 2.6 eq) Imidazol in 15,0 ml absolutem DMF werden 946 mg (6.28 mmol, 1.3 eq) *tert*-Butyldimethylchlorsilan gegeben. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 50 ml einer wäßrigen 1M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und extrahiert viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (20:1) flash-chromatographiert. Alternativ zu dieser wäßrigen Aufarbeitung kann die Reaktionsmischung unmittelbar chromatographiert werden. Nach beiden Aufarbeitungsvarianten erhält man 1,643 g (4.73 mmol, 98%) 11.

(S)-3,5-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-pentan-2-on 12

12

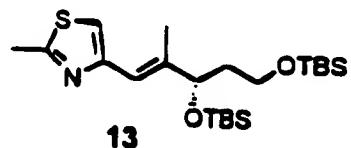
Ozon in O<sub>2</sub> wird bei -78 °C durch eine Lösung von 1,610 g (4.67 mmol) 11 in 200 ml absolutem Dichlormethan geleitet (Trockeneis/Aceton-Kältebad). Wenn dünnsschicht-chromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 11 nicht mehr nachzuweisen ist, werden 3,89 g (14.83 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt, und das Kältebad wird entfernt. Man lässt den Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur kommen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Flash-Chromatographie des Rückstandes durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Et<sub>2</sub>O (50:1) liefert 1,135 g (3.27 mmol, 70%) 12.

**Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat**



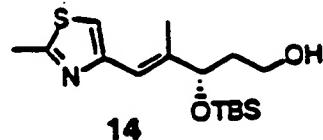
Die Herstellung erfolgt ausgehend vom literaturbekannten 4-Chlormethyl-2-methylthiazol analog der Vorschrift für 4-Brommethyl-2-methylthiazol. Aus 7,381 g (50 mmol) 4-Chlor-methyl-2-methylthiazol erhält man 9,971 g (40 mmol, 80%) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat.

**(S,E)-4-[3,5-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-enyl]-2-methyl-thiazol 13**



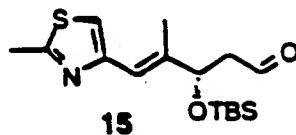
Zu einer Lösung von 1,170 g (4.70 mmol) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C 2,94 ml *n*-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan) getropft. Man lässt 45 min bei -78 °C röhren und tropft dann langsam eine Lösung von 1,135 g (3.27 mmol) 12 in 10 ml absolutem THF zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt noch 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Dichlormethan (2:3) flash-chromatographiert. Man erhält 1,090 g (2.47 mmol, 75%) 13.

**(S,4E)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol 14**



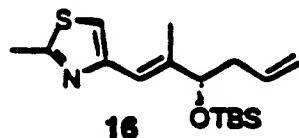
Eine Lösung von 442 mg (1.0 mmol) **13** in 40 ml Acetonitril wird bei -20 °C tropfenweise mit 0,45 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,045 ml Hexafluorokieselsäure (30 %) röhrt man bei 0 °C, bis dünnenschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung **13** nicht mehr nachzuweisen ist. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et<sub>2</sub>O flash-chromatographiert. Man erhält 284 mg (0.87 mmol, 87%) **14**.

**(S,4E)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-enal 15**



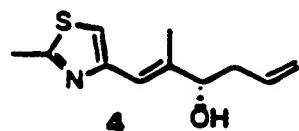
Eine Suspension von 478 mg (1.127 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) in 5.6 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit einer Lösung von 284 mg (0.87 mmol) **14** in 5.0 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und 60 min bei Raumtemperatur geröhrt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (4:1) flash-chromatographiert. Man erhält 222 mg (0.68 mmol, 78%) **15**.

**(S,4E)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methyl-thiazol 16**



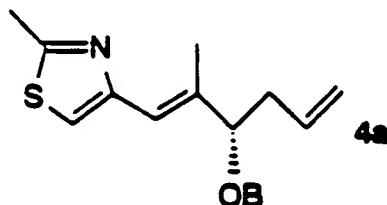
440 mg (1.06 mmol, 1.55 eq) einer Mischung äquimolarer Mengen von Natriumamid und Methyltriphenyolphosphoniumbromid werden 30 min bei Raumtemperatur in 4,0 ml absolutem THF gerührt. Man fügt eine Lösung von 185 mg (0.57 mmol) 15 in 5,0 ml absolutem THF hinzu, röhrt noch 20 min, versetzt mit 20 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert viermal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (20:1) flash-chromatographiert. Man erhält 151 mg (0.47 mmol, 83%) 16.

**2-Methyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol 4**

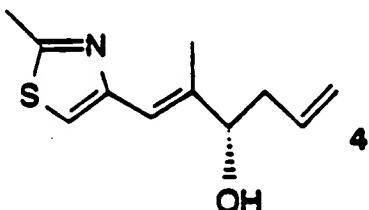


1,18 ml (1.18 mmol, 2,5 eq) einer 1M TBAF-Lösung in THF werden in 10 ml absolutem THF 20 min mit aktiviertem Molsieb 4Å bei Raumtemperatur gerührt, um restliches Wasser der TBAF-Lösung zu binden. Zu der resultierenden wasserfreien TBAF-Lösung wird bei -78 °C tropfenweise eine Lösung von 151 mg (0.47 mmol) 16 gegeben. Man lässt langsam unter Röhren auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, wenn dünnenschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 16 nicht mehr nachzuweisen ist. Es wird dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (20:1) erhält man 97 mg (0.465 mmol, 99%) 4.

## Die Darstellungen von Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



(B steht für Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe; z. B. Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen) erfolgt aus



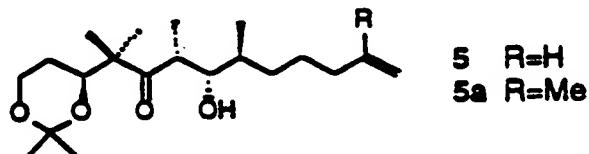
durch Anwendung konventioneller Schutzgruppentechnik der Veretherung, siehe auch (D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhml, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477).

## Darstellung von 5 und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a

(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undec-10-en-3-on 5 und

(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,10-tetramethyl-undec-10-en-3-on 5a

analog Schema 2.



C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirmung, J. E. Sohn, J. Lampe  
*J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066

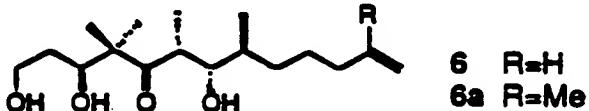
Zu einer Lösung von 153 mg (1.509 mmol, 0.98 eq.) in 1.5 ml THF werden bei 0°C 943 Mikroliter (1.509 mmol, 0.98 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan

getropft und 30 Minuten gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 330 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-on **2**, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend werden 194 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-Methyl-hept-6-enal **3** zugetropft und 45 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 369 mg (1.084 mmol, 70%) des Aldolprodukts **5** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>, FG = 340.50 g/mol

Verbindung **5a** wird analog hergestellt. Aus 238 mg (1.70 mmol) **3a** erhält man 386 mg (1.09 mmol, 64%) **5a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on **6**  
und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on  
**6a**

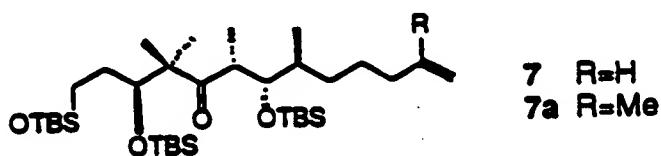


L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7375-7387. Eine Lösung von 100 mg (0.294 mmol) des Aldolprodukts **5** in 14 ml MeOH wird mit 95 mg (0.378 mmol, 1.3 eq.) PPTS versetzt, 36 h bei RT gerührt und dann durch die Zugabe von 33 Tropfen gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequencht. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Es wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Diethylether gereinigt. Man erhält 78 mg (0.260 mmol, 88%) des Triols **6** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, FG = 300.44 g/mol

Verbindung 6a wird analog hergestellt. Aus 96 mg (0.270 mmol) 5a erhält man 77 mg (0.246 mmol, 91%) 7a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 7 und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on 7a



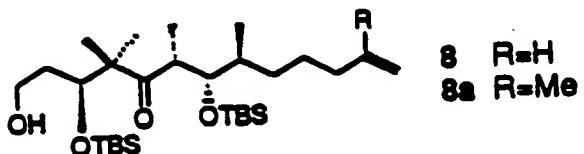
Yuanwei Chen, Pierre Vogel, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2487-2496

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 225 mg (0.749 mmol) des Triols 6 in 13 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden langsam 963 mg (8.99 mmol, 12 eq.) 2,6-Lutidin und 1188 mg (4.49 mmol, 6 eq.) tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Man lässt 30 Minuten bei -78°C und 3 h bei 0°C röhren und quencht mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 30 : 1 gereinigt. Man erhält 462 mg (0.719 mmol, 96%) des trisilylierten Produkts 7 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>35</sub>H<sub>74</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>, FG = 643.22 g/mol

Verbindung 7a wird analog hergestellt. Aus 204 mg (0.650 mmol) 6a erhält man 423 mg (0.644 mmol, 99%) 7a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 8 und (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-tridec-12-en-5-on 8a

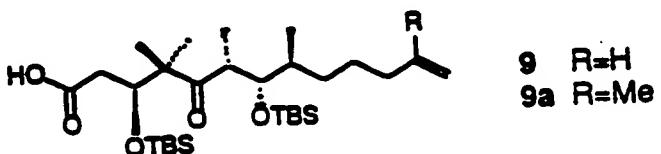


K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao  
*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7935. Eine Lösung von 156 mg (0.243 mmol) der trisilylierten Verbindung 7 in 6.5 ml MeOH und 6.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird auf 0°C gekühlt und es werden 11 mg Camphersulfonsäure (0.0485 mmol, 0.2 eq.) addiert. Nach 5 h Rühren bei 0°C wird durch die Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 105 mg (0.199 mmol, 82%) des Alkohols 8 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, FG = 528.96 g/mol

Verbindung 8a wird analog hergestellt. Aus 152 mg (0.232 mmol) 7a erhält man 101 mg (0.186 mmol, 80%) 8a.

(3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9 und (3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9a



E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399-402

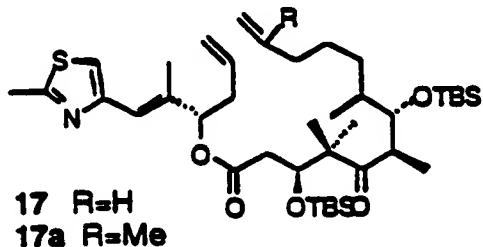
Zu einer Lösung von 303 mg (0.573 mmol) Alkohol 8 in 6 ml DMF werden bei 0°C 2371 mg (6.30 mmol, 11 eq.) PDC gelöst in 3 ml DMF zugetropft. Man lässt 36 h bei RT röhren und gießt dann in 50 ml gesättigte NaCl-Lösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der

Rückstand wird säulenchromato-graphisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 247 mg (0.455 mmol, 79%) der Säure 9 als farbloses Öl. Allgemeine Daten: C<sub>29</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, FG = 542.94 g/mol. Verbindung 9a wird analog hergestellt. Aus 320 mg (0.590 mmol) 9a erhält man 273 mg (0.490 mmol, 83%) 9a.

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,8,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester

17 und

\* (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester 17a

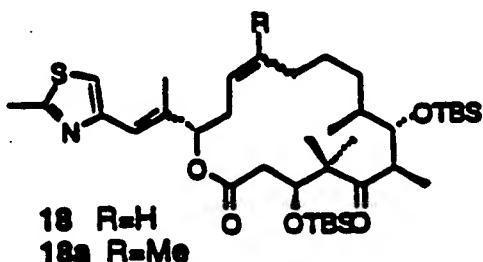


Veresterung nach B. Neises, W. Steglich *Angew. Chem.* 1978, **90**, 556. Eine Lösung von 145 mg (0.268 mmol) Säure 9, 56 mg (0.268 mmol) Alkohol 4 und 6,5 mg (0.0536 mmol, 0.2 eq) DMAP in 1,5 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei 0 °C mit 72 mg (0.348 mmol, 1.3 eq) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man röhrt 10 min bei 0 °C und 12 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (20:1) werden 157 mg (0.214 mmol, 80%) des Esters 17 erhalten.

\* Die Darstellung von Ester 17a erfolgt analog. Aus 167 mg (0.30 mmol) 9a und der äquimolaren Menge 4 erhält man 166 mg (0.222 mmol, 74%) 17a.

(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18** und

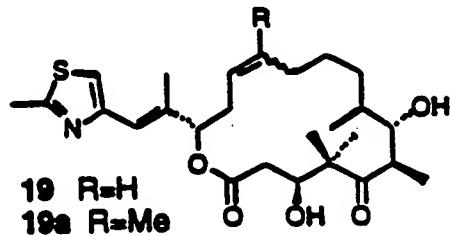
\* (4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Di-tert-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18a**



Eine Ar-gesättigte Lösung von 49,3 mg (0.0671 mmol) des Esters **17** in 33,5 ml absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (entsprechend einer Substratkonzentration von 0.002 M) wird mit 3,3 mg (6 mol-%)  $\text{Cl}_2[\text{Ru}=\text{CHPh}](\text{PCy}_3)_2$  (Cy=Cyclohexyl) 16 h unter einer Argon-Atmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (20:1) werden 44 mg (0.0630 mmol, 94%) der Verbindung **18** als 1:1- Gemisch mit seinem *E*-Isomeren erhalten.  
 \* 49,0 mg (0.068 mmol, 68%) eines Gemisches aus **18a** und seinem *E*-Isomeren werden analog aus 74,8 mg (0.100 mmol) **17a** erhalten.

(4S,7R,8S,9S,16S,12)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19** ("Epothilin C") und

\* (4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19a** ("Epothilin D")

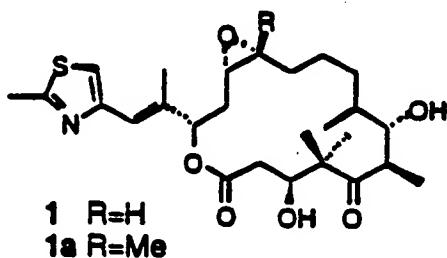


Eine Lösung von 35,3 mg (0.05 mmol) **18** ( $\Sigma E$ -Gemisch 1:1) in 2,4 ml Acetonitril/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) wird bei 0 °C tropfenweise mit 0,27 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,027 ml

Hexafluorokieselsäure (30 %) röhrt man 17 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et<sub>2</sub>O flash-chromatographiert. Man erhält 16,5 mg (0.0325 mmol, 65%) **19** als 1:1-ZE-Gemisch.

\* 20,7 mg (0.042 mmol, 70%) **19a** (als ZE-Gemisch) werden analog aus 43,2 mg (0.06 mmol) **18a** erhalten.

### Epothilon A **1** und \*Epothilon B **1a**



Eine Lösung von 14,3 mg (0.03 mmol) **19** (1:1-ZE-Gemisch) in 2,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei

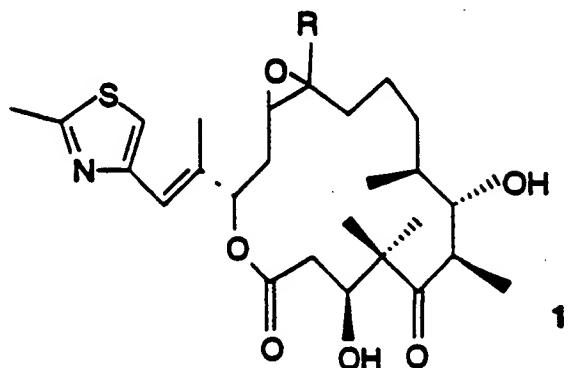
-35 °C unter Röhren tropfenweise mit 0,36 ml (0.035 mmol, 1.2 eq) einer frisch hergestellten Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Man röhrt 2 h bei -35 °C, versetzt dann mit 5 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von Eisen(II)-sulfat und extrahiert dreimal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et<sub>2</sub>O flash-chromatographiert. Man erhält 7,1 mg (0.0144 mmol, 48%) Epothilon A.

\* 6,2 mg (0.0123 mmol, 41%) Epothilon B werden analog aus 14,8 mg (0.03 mmol) **19a** erhalten.

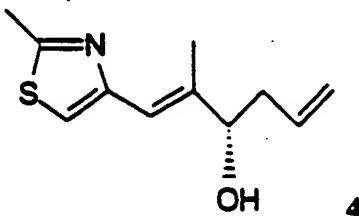
Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen.

## Patentansprüche

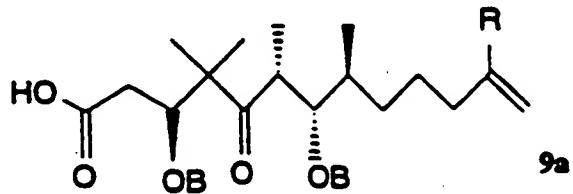
## 1.) Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



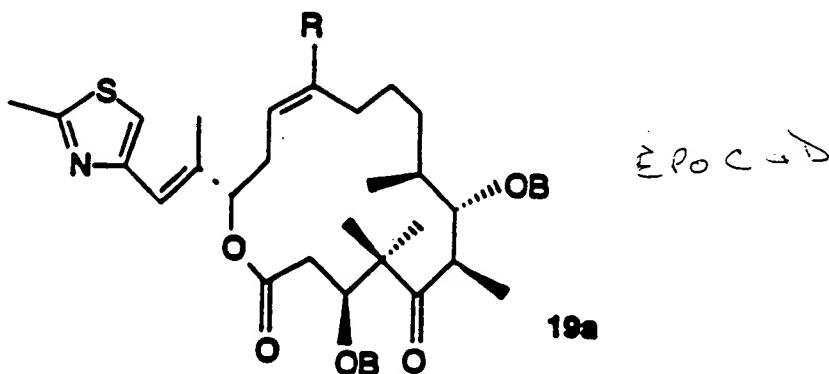
mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
R=Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

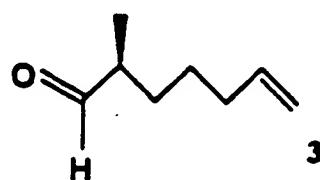
2.) Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a



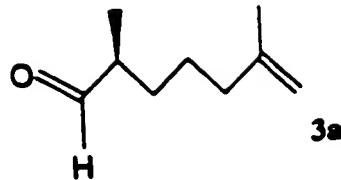
worin B= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyran- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
 R=Wasserstoff oder Methyl  
 bedeuten,

3.) 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2

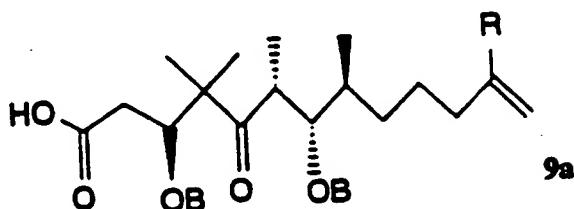
4.) 2-Methyl-6-heptenal 3



## 5.) 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a

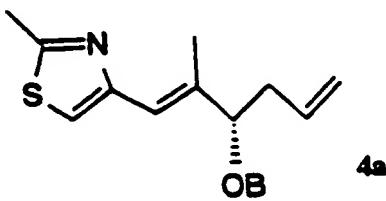


## 6.) Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und  
 R= Wasserstoff oder Methyl,  
 bedeuten,  
 und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann.

## 7.) Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin  
 B= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine  
 Silylschutzgruppe bedeutet.

8.) (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-  
 undecan-3-on 5

## 9.) Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 6.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification symbols followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
Y	ACC.CHEM.RES., vol. 28, 1995. pages 446-452. XP002035670 GRUBBS.R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * see in particular page 2450, right-hand column, reaction 9 and following discussion see the whole document ---	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH)) 27 May 1993 cited in the application see the whole document ---	2,9
		-/-

Further documents are listed on the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*B\* earlier documents but published on or after the international filing date
- \*L\* documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*T\* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*A\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 July 1997

02.09.97

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.O. 3818 Potsdam 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tel. 31 631 090 01  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/09111

C/COMMISSION DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, the section, where appropriate, of the relevant passage see the whole document	Relevant to class No.
Y	J.ANTIBIOT.. vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2,9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHEM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von <i>Stryptomyces</i> <i>fimbriatus</i> " * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2,7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/00111

## C.(Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, no. 11, 1997, WASHINGTON, pages 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" * see page 2733, connection 2Z, as well as page 2734, right-hand column, scheme 4 * see the whole document ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 12, 1997, OXFORD, pages 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macroyclic Ring Closure" * see page 2062, fig.1, examples C13-C19, as well as page 2063, scheme IV * see the whole document ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 36, no. 1/2, 1997, WEINHEIM, pages 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * see page 166, examples 6, 10 as well as page 167, examples 6,10,11 * see the whole document ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., December 1996, WEINHEIM, pages 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" see the whole document ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereocchemical Relationships" see the whole document ---	1-9
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/00111

## CANDIDATE DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Comments or references, where appropriate, to the relevant passages	Reference to claim No.
P,Y	J.ORG.CHEM.. vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 8000-8001, XP002035362 BERTINATO, P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" see the whole document ---	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL.. vol. 35, no. 20, November 1996, WEINHEIM, pages 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU, K.C. ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * see page 2400, examples 6,8 as well as scheme 3 * see the whole document ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLER GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29 May 1997 see the whole document -----	1-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138642 A AU 2943792 A	27-05-93 15-06-93
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentamt

PCT/DE 97/00111

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

Nach der internationale Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Musterprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Musterprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationale Recherche benutzte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENS UNTERLAGEN

Kategorie*	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der im Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ACC.CHEM.RES., Bd. 28, 1995, Seiten 446-452, XP002035670 GRUBBS,R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * siehe insbesondere Seite 2450, rechte Spalte, Reaktion 9 und folgende Diskussion * siehe das ganze Dokument ---	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH)) 27.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9 -/-

Weitere Veröffentlichungen aus der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentanzeige

- \* Sonstige Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist
- \*B\* Andere Dokumente, das jedoch erst aus oder nach dem internationale Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die preisigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erweckt zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder der aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetilgt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine zeitliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationale Anmeldedatum, aber nach dem beispielhaften Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationale Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kohärent, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsreicher Tag bestellt herabstufen betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsreicher Tag bestellt herabstufen betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationale Recherche

Anmeldedatum des internationale Recherchenberichts

21.Juli 1997

02.09.97

Name und Postanschrift der internationale Recherchebehörde  
Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Potsdam 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-2016

Bevollmächtigter Behörde

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Landesamt für Arbeitsschutz

PCT/DE 97/00111

C/Foreign) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Mietzettel bezeichneten Zeile	Ber. Ansprech Nr.
Y	J.ANTIBIOT., Bd. 49, Nr. 6, Juni 1996, Seiten 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" siehe das ganze Dokument ---	2,9
Y	CANCER RES., Bd. 55, 1.Juni 1995, BALTIMORE, Seiten 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., Bd. 38, 1973, WASHINGTON, Seiten 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * siehe Seite 2140, rechte Spalte, Beisp. 34 * siehe das ganze Dokument ---	4
Y	HELV.CHEM.ACTA., Bd. 4, 1983, BASEL, Seiten 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von <i>Stryptomyces</i> <i>fimbriatus</i> " * siehe Seite 1254, Beispiel 8 * siehe das ganze Dokument ---	2,7
A	CHEM.BER., Bd. 100, 1967, WEINHEIM, Seiten 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" siehe das ganze Dokument ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 23/24, Januar 1997, WEINHEIM, Seiten 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * siehe Seite 2803, Schema 4, Beispiele 19.11.23 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
1		-/-

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Bemerk. oder Anmerkungen

PCT/DE 97/00111

**CA/Pferdung ALB WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN**

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der im Bericht bezeichneten Zeile	Nbr. Ansprech Nr.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., Bd. 119, Nr. 11, 1997, WASHINGTON, Seiten 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" * siehe Seite 2733, Verbindung 22, sowie Seite 2734, rechte Spalte, Scheme 4 * siehe das ganze Dokument ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., Bd. 38, Nr. 12, 1997, OXFORD. Seiten 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macroyclic Ring Closure" * siehe Seite 2062, Fig. 1, Beisp. C13-C19 sowie Seite 2063, Scheme IV * siehe das ganze Dokument ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 36, Nr. 1/2, 1997, WEINHEIM, Seiten 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * siehe Seite 166, Beisp. 6, 10 sowie Seite 167, Beisp. 6,10,11 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., Dezember 1996, WEINHEIM, Seiten 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1)-Streptenol B, C and D" siehe das ganze Dokument ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereocemical Relationships" siehe das ganze Dokument ---	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Recherchenbericht

PCT/DE 97/00111

C/Formulierung ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, sofern erforderlich unter Angabe der in Berücksicht kommenden Teile	Ber. Anspruch Nr.
P,Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 8000-8001, XP002035362 BERTINATO, P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 29, November 1996, WEINHEIM, Seiten 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU, K.C. ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * siehe Seite 2400, Beisp. 6, 8 sowie Scheme 3 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLER GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29.Mai 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-9

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur vorliegenden Patentanmeldung gehören

Internationale Anmeldungen

PCT/DE 97/00111

Im Recherchebericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Meldedaten der Patentanmeldung	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138642 A AU 2943792 A	27-05-93 15-06-93
WO 9719886 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

1/1 WPIL - (C) Derwent Info. 1998- Image

AN - 98-193227 [17]

XR - 97-491318

XA - C98-061819

TI - Production of epothilone compounds with taxol-like activity - by total synthesis from new thiazolyl-hydroxy-alkyl-diene and protected di:hydroxy-oxo-tridecanoic acid intermediates

DC - B02 B03

PA - (SCHD ) SCHERING AG  
(NOVS ) NOVARTIS AG

IN - BAUER A; BOHM O M; CORDES M; LIMBERG A; SCHINZER D; BOEHM O M

NP - 4

NC - 071

PN - WO9808849 A1 980305 DW9817 C07D-493/04 Ger 048pp

N:AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP  
KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU  
SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN R:AT BE CH DE DK EA ES FI FR  
GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

DE19845361 A1 980430 DW9823 C07C-069/738 012pp

DE19845362 A1 980430 DW9823 C07D-493/04 014pp

AU9721493 A 980319 DW9831 C07D-493/04 000pp

DS - AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE  
SZ UG

DN - AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP  
KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU  
SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN

PR - 98DE-1045362 981028; 98DE-1036343 980830; 98DE-1045361 981028

AP - 97WO-D00111 970115; 98DE-1045361 981028; [Add to DE19845361 ]  
98DE-1045362 981028; 97AU-021493 970115; [Based on WO9808849 ]

IC - C07C-047/21; C07C-049/203; C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716  
; C07C-069/738; C07D-263/24; C07D-277/24; C07D-309/08; C07D-309/12  
; C07D-318/08; C07D-417/08; C07D-493/04; C07F-007/18C07C-047/21  
; C07C-049/203; C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716; C07C-069/738  
; C07D-263/24; C07D-277/24; C07D-309/08; C07D-309/12; C07D-319/08  
; C07D-417/08; C07D-493/04; C07F-007/18

AB - WO9808849 Production of epothilone A and B of formula (I) comprises esterification of a thiazolyl-hydroxyalkyldiene (II) with a protected 3,7-dihydroxy-5-oxo-tridecanoic acid (III) and conversion of the resulting ester into (I) by the following sequence of reactions: (a) ring closure involving olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; (b) optional deprotection of protected hydroxy groups, (c) epoxidation and (d) deprotection of protected hydroxy groups as required. R = H (epothilone A) or Me (epothilone B); B = benzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Also claimed are starting materials (II) and (III) and desoxy-epothilone intermediates (IV) (obtained from step (a) and optionally (b)); B1 = H; benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Further claimed are 2-(2,2-dimethyl- 1,3dioxan-4-yl)-2-methyl-penta n-3-one (V); 2-methyl-8-heptenol (VI), 2,6-dimethyl-8-heptenol (VII) and (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl- 1,3-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimeth

yl-undecan-3-one (sic) (DDHTU); used for the preparation of (III); as well as protected thiazolyl-hydroxyalkyldienes (VIII) used for the preparation of (II): B2 = benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Note - The final claim appears to cover stereoisomers of all the above compounds except (DDHTU) and (VIII) sic; the phrasing of the claims is ambiguous.

(I) are known from DE 4138042.

USE - (I) have taxol-like activity and are of potential use in cancer therapy.

(Dwg.0/0)

MC - B05-B01B B06-A02 B07-A02 B07-A03 B07-F01 B10-C04D B14-H01

UP - 9817

UE - 9831

Search statement 4

?

?/PN DE19636343;..LI MAX

## \*\* SS 4: Results 1

1/1 WPIL - (C) Derwent Info. 1998

AN - 97-491318 [48]

XR - 98-193227

XA - C97-156808

TI - New (di:methyl)-dioxanyl-methyl-pentanone and related compounds - useful as intermediates for epothilone A and B with taxol-like properties.

DC - B03 B05

PA - (SCHD ) SCHERING AG

IN - BOEHM O M; LIMBERG A; SCHINZER D

NP - 1

NC - 001

PN - DE19636343 C1 971023 DW9748 C07F-007/18 014pp

PR - 96DE-1036343 960830

AP - 96DE-1036343 960830

IC - C07D-263/20; C07D-277/24; C07D-319/06; C07D-493/04; C07F-007/02  
; C07F-007/18AB - DE19636343 The compounds below and their stereoisomers are new. a)  
2-(2,2-dimethyl- 1,3-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one (3); b) 6-  
(tert.-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-hexanal (4); c)  
(S,4E)-3-benzyloxy-1-(tert.-butyldimethylsilyl)oxy-4-methyl-5-(2-ethy  
lthiazol-4-yl)-pent-4-ene (8); d) (4S,6S)-10-(tert.-butyldimethylsilyl  
oxy)-2-(2,2-dimethyl- 1,3-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-dec  
an-3-one (80); and e) (3S,6R,7S,8S)-7-benzyloxy-3-(tert.-butyldimethyl  
silyloxy)-12-(tert.butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-  
dodecanoic acid (87).USE - The compounds are intermediates in the total synthesis of  
epothilone A and B (known from DE 4138042 and European Chemical  
Chronicle, vol. 1, No. 1, pp 7-10). Epothilone A and B have medicinal  
properties similar to taxol.ADVANTAGE - The intermediates enable epothilone A and B to be  
produced simply and also provide potential for structural variations  
giving rise to analogues which are more active or which have fewer  
side effects.

(Dwg.0/0)

MC - B05-B01B B07-A04

UP - 9748

Search statement 5

?

# Note - WO 98/08849

No EP Filings

fank Hoffman/  
james Grant/3727  
fh24

5.X.98

File 351:DERWENT WPI 1963-1998/UD=9839;UP=9836;UM=9834

(c)1998 Derwent Info Ltd

\*File 351: Effective October 1, DialUnit rates adjusted for unrounding.  
See HELP NEWS 351 for details.

## Set Items Description

?e pn=WO 9808849

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=WO 9808847
E2	1	PN=WO 9808848
E3	1	*PN=WO 9808849
E4	1	PN=WO 9808850
E5	1	PN=WO 9808851
E6	1	PN=WO 9808852
E7	1	PN=WO 9808853
E8	1	PN=WO 9808854
E9	1	PN=WO 9808855
E10	1	PN=WO 9808856
E11	1	PN=WO 9808857
E12	1	PN=WO 9808858

Enter P or PAGE for more

?s e3

S1 1 PN="WO 9808849"

?t s1/19/1

1/19/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI  
(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011776317 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 98-193227/199817

Related WPI Acc No: 97-491318

XRAM Acc No: C98-061819

**Production of epothilone compounds with taxol-like activity - by total synthesis from new thiazolyl-hydroxy-alkyl-diene and protected dihydroxy-oxo-tridecanoic acid intermediates**

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD ); NOVARTIS AG (NOVS )

Inventor: BAUER A; BOHM O M; CORDES M; LIMBERG A; SCHINZER D; BOEHM O M

Number of Countries: 071 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9808849	A1	19980305	WO 97DE111	A	19970115	C07D-493/04	199817 B
DE 19645361	A1	19980430	DE 1045361	A	19961028	C07C-069/738	199823
DE 19645362	A1	19980430	DE 1045362	A	19961028	C07D-493/04	199823
AU 9721493	A	19980319	AU 9721493	A	19970115	C07D-493/04	199831

Priority Applications (No Type Date): DE 1045362 A 19961028; DE 1036343 A 19960830; DE 1045361 A 19961028

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9808849 A1 G 48

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK  
EE ES FI GB GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN  
MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE  
LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

DE 19645361 A1 12 Add to DE 19636343

DE 19645362 A1 14

AU 9721493 A Based on WO 9808849

Abstract (Basic): WO 9808849 A

Production of epothilone A and B of formula (I) comprises esterification of a thiazolyl-hydroxyalkyldiene (II) with a protected 3,7-dihydroxy-5-oxo-tridecanoic acid (III) and conversion of the resulting ester into (I) by the following sequence of reactions: (a) ring closure involving olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; (b) optional deprotection of protected hydroxy groups, (c) epoxidation and (d) deprotection of protected hydroxy groups as required. R = H (epothilone A) or Me (epothilone B); B = benzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Also claimed are starting materials (II) and (III) and desoxy-epothilone intermediates (IV) (obtained from step (a) and optionally (b)): B1 = H; benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Further claimed are

2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one (V);  
2-methyl-6-heptenal (VI), 2,6-dimethyl-6-heptenal (VII) and  
(4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-one (sic) (DDHTU); used for the preparation of (III); as well as protected thiazolyl-hydroxyalkyldienes (VIII) used for the preparation of (II): B2 = benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Note - The final claim appears to cover stereoisomers of all the above compounds except (DDHTU) and (VIII) [sic; the phrasing of the claims is ambiguous].

(I) are known from DE 4138042.

USE - (I) have taxol-like activity and are of potential use in cancer therapy.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; COMPOUND; TAXOL; ACTIVE; TOTAL; SYNTHESIS; NEW; THIAZOLYL; HYDROXY; ALKYL; DIENE; PROTECT; DI; HYDROXY; OXO; ACID; INTERMEDIATE

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Main): C07C-069/738; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07C-047/21; C07C-049/203; C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716; C07D-263/24; C07D-277/24; C07D-309/06; C07D-309/12; C07D-319/06; C07D-417/06; C07F-007/18

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01B; B06-A02; B07-A02; B07-A03; B07-F01; B10-C04D; B14-H01

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* A544 A910 A940 A970 B515 C017 C100 C710 C720 M411 M730 M903 Q421

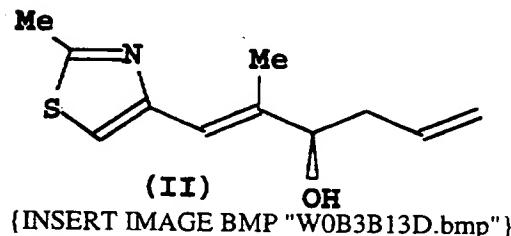
\*02\* D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H422 H7 H721 H8 J5 J522

L9 L942 M1 M126 M133 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M412

M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N209 N213 N241 N242 N262  
 N282 N305 N306 N309 N313 N341 N342 N362 N441 N480 N511 N512 P633  
 9817-35801-P 40014  
 \*03\* B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014 F015 F016  
 F017 F019 F123 F130 F199 F710 G010 G013 G019 G100 H401 H402 H421  
 H422 H521 H522 H541 H542 H7 H721 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M129 M133  
 M141 M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250 M272 M281 M282 M283 M311  
 M313 M321 M322 M331 M342 M373 M391 M392 M411 M413 M510 M522 M523  
 M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35802-N 40014 00561  
 \*04\* B414 B514 B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014  
 F019 F123 F199 G010 G019 G100 H521 H522 H581 H582 H7 H721 J0 J011 J1  
 J171 J5 J581 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M250 M280 M283 M311 M315 M316 M321  
 M322 M333 M342 M343 M373 M381 M391 M392 M411 M413 M414 M510 M520  
 M521 M522 M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35805-N 40014  
 00561  
 \*05\* B614 B711 B720 B743 B831 F012 F013 F014 F019 F123 F710 G010 G013  
 G100 H401 H481 H521 H541 H581 H7 H722 M210 M211 M212 M213 M214 M215  
 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250  
 M272 M281 M283 M311 M315 M321 M333 M342 M373 M391 M392 M411 M413  
 M510 M521 M522 M530 M531 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35806-N 40014  
 00561  
 \*06\* F012 F014 F017 F163 H401 H481 J5 J581 M210 M211 M212 M240 M262 M281  
 M282 M313 M316 M321 M331 M333 M340 M342 M372 M381 M391 M413 M510  
 M521 M530 M540 M710 M903 M904 9817-35803-N 40014 00561 00262  
 \*07\* H7 H721 J4 J471 M220 M221 M222 M232 M262 M281 M320 M416 M710 M800  
 M903 M904 9817-35804-N 40014 00561 00262

Ring Index Numbers: ; 40014; 00561; 00262

Generic Compound Numbers: 9817-35801-P; 9817-35802-N; 9817-35805-N;  
 9817-35806-N; 9817-35803-N; 9817-35804-N



?save temp

Temp SearchSave "TD335" stored

?b 345;exs

05oct98 13:28:07 User301264 Session D786.2

File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat. 1998/UD=9839

(c) 1998 European Patent Office

\*File 345: The EPO is working to correct some garbled Japanese titles.

Set Items Description

Executing TD335

>>>SET HIGHLIGHT: use ON, OFF, or 1-5 characters

S1 1 PN="WO 9808849"

?t s1/3/1